

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-201229

(P2003-201229A)

(43) 公開日 平成15年7月18日 (2003.7.18)

(51) Int.Cl. ⁷		識別記号	F I	テームコード ⁸ (参考)	
A 6 1 K	7/48		A 6 1 K	7/48	4 C 0 8 3
	7/00			7/00	K 4 C 0 8 8
	35/78			35/78	B
					C
					T
		審査請求	未請求	請求項の数 8	O L (全 16 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2002-207951(P2002-207951)				
(22) 出願日	平成14年7月17日 (2002.7.17)				
(31) 優先権主張番号	特願2001-325605 (P2001-325605)				
(32) 優先日	平成13年10月23日 (2001.10.23)				
(33) 優先権主張国	日本 (J P)				
(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号				
(72) 発明者	猪股 慎二 神奈川県横浜市都筑区早瀬2-2-1 株 式会社資生堂リサーチセンター (新横浜) 内				
(74) 代理人	100098800 弁理士 長谷川 洋子				
					最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マトリックスメタロプロテアーゼ活性阻害剤および抗老化化粧料

(57) 【要約】

【課題】 皮膚の老化に大きな影響を与えるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP s) の活性に対し優れた拮抗作用を有し、皮膚の老化に深く関係する皮膚細胞外マトリックス成分 (例えばエラスチン、ラミニン、プロテオグリカン、基底膜成分、コラーゲン等) の分解を防止して、皮膚老化を予防・防止・改善することのできる MMP s 活性阻害剤、抗老化化粧料を提供する。

【解決手段】 ヤシ (Cocos nucifera)、タカサゴギク (Blumea balsamifera)、ダイウイキョウ (Illicium verum)、ジュニベルス・ブラジリエンス (Juniperus brasiliensis)、サリックス・アルバ (Salix alba)、ガラナ (Paullinia cupana)、スマラックス属 (Smilax) の3種 (S. officinalis、S. aristolochiaefolia、S. aspera) の中から選ばれる1種または2種以上の植物またはその溶媒抽出物を含有する MMP s 活性阻害剤、および抗老化化粧料。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヤシ (*Cocos nucifera* L.)、タカサゴギク (*Blumea balsamifera* (L.) DC.)、ダイウイキョウ (*Illicium verum* Hook. f.)、ジュニベルス・ブラジリエンス (*Juniperus brasiliensis*)、サリックス・アルバ (*Salix alba*)、ガラナ (*Paullinia cupana*)、スミラックス・オフィシナリス (*Smilax officinalis*)、スミラックス・アリストロキアエフォリア (*Smilax aristolochiaefolia*)、およびスミラックス・アスペラ (*Smilax aspera* L.) の中から選ばれる 1 種または 2 種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有する、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 活性阻害剤。

【請求項 2】 マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) が、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群、およびコラゲナーゼ群に属する酵素の中から選ばれる 1 種または 2 種以上である、請求項 1 記載の MMPs 活性阻害剤。

【請求項 3】 エラスチン分解抑制剤である、請求項 1 または 2 記載の MMPs 活性阻害剤。

【請求項 4】 ラミニン分解抑制剤である、請求項 1 または 2 記載の MMPs 活性阻害剤。

【請求項 5】 基底膜分解抑制剤である、請求項 1 または 2 記載の MMPs 活性阻害剤。

【請求項 6】 プロテオグリカン分解抑制剤である、請求項 1 または 2 記載の MMPs 活性阻害剤。

【請求項 7】 コラーゲン分解抑制剤である、請求項 1 または 2 記載の MMPs 活性阻害剤。

【請求項 8】 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 活性阻害剤を配合してなる、抗老化化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、特定の植物あるいはその溶媒抽出物を含有するマトリックスメタロプロテアーゼ活性阻害剤および抗老化化粧料に関する。さらに詳しくは、皮膚の老化に大きな影響を与える特定のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs: Matrix metalloproteinases) の活性に対して優れた拮抗作用を有し、皮膚の老化を効果的に予防・防止・改善することのできる MMPs 活性阻害剤および抗老化化粧料に関する。本発明は、基礎化粧品をはじめ、メイクアップ化粧品、頭髮化粧料、浴剤などに好適に使用し得るものである。

【0002】

【従来の技術】ヒトの皮膚は表皮、真皮、皮下組織の 3 層に大別され、表皮と真皮は基底膜を介して接している。

【0003】基底膜では、基底細胞が耐えず分裂を繰り返し、この分裂した基底細胞が順次上方に押し上げら

れ、表皮の最上層にある角質層を形成している。角質層は美容上の肌の性質とも関わりが極めて深いことから、基底膜の肌への影響もまた大きい。基底膜は細胞外マトリックス (後述) の一種とされ、タイプ IV コラーゲン、プロテオグリカン、ラミニン、フィブロネクチン等を含む。

【0004】真皮は結合組織からなり、細胞外空間はおもに、細胞外マトリックス (ECM: extracellular matrix) と呼ばれる巨大分子の網目構造によって満たされている。細胞外マトリックス (ECM) は、繊維性タンパク質 (コラーゲン、エラスチン等) や、細胞接着性タンパク質 (グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、ラミニン等) からなり、こうした構造により、真皮は皮膚の弾力、張りなどに大きく影響している。

【0005】従来、皮膚の老化に伴う変化、すなわちしわ、くすみ、きめの消失、弾力性の低下等に、紫外線や更年期にみられる女性ホルモンの低下などが大きく関与していることが知られている。これらの変化をミクロ的にみれば、真皮でのコラーゲン、エラスチン等の細胞外マトリックス成分 (ECM) の減少・変性、さらには基底膜損傷や表皮肥厚が起こっている。

【0006】近年研究が進み、これらの変化を誘導する因子として、特にマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の関与が指摘されている。MMPs は、細胞外マトリックスタンパク質を主要な基質とする一群のプロテアーゼの総称名である。MMPs には多くの種類が知られており、構造的、機能的特徴に共通点を有しているものの、それぞれの基質タンパク質が異なっている (宮崎香、他、「生化学」、68 巻 12 号、pp.1791-1807 (1996))。

【0007】MMPs は、その構造および機能の面から、通常、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群、コラゲナーゼ群、およびその他 (マトリライシン等) に分類されている。

【0008】ゼラチナーゼ群には、MMP-2、MMP-9 等が含まれる。これら MMP-2、9 は、基底膜成分であるタイプ IV コラーゲンやラミニン、真皮マトリックス成分のエラスチン等を分解する酵素として知られている。

【0009】ストロムライシン群には、MMP-3、MMP-10 等が含まれる。これら MMP-3、10 は、基底膜成分であるプロテオグリカンや、タイプ IV コラーゲン、ラミニン、その他フィブロネクチン等を分解する酵素として知られている。

【0010】コラゲナーゼ群には、MMP-1 (間質コラゲナーゼ)、MMP-8、MMP-13 等が含まれる。中でも MMP-1 は、真皮マトリックスの主な構成成分であるタイプ I、III コラーゲンや、基底膜成分であるプロテオグリカン等を分解する酵素として知られて

10

20

30

40

50

いる。MMP-8、MMP-13もタイプIコラーゲン等の分解作用を有する。

【0011】さらに、これら各酵素は、その発現が紫外線の照射により大きく増加し、紫外線による細胞外マトリックス (ECM) の減少変性の原因の1つとなり、皮膚のしわの形成等の大きな要因の1つであると考えられている (V. Koivukangas et al., "Acta Derm Venereol" (Stockh), 74, 279-282(1994); Gary J. Fisher et al., "Nature", 379(25), 335(1996); Gary J. Fisher et al., "The New England Journal of Medicine", 337(20), 1419(1997))。また紫外線の照射以外にも、更年期時の女性ホルモンの急激な減少・欠乏が引き金となり、皮膚中のMMP-2、MMP-9の増加が生じ、紫外線照射の場合と同様に、皮膚のしわ、たるみ等の発生要因となっていることが明らかとなった (特願 2001-50839明細書、N. Ochiai et al., "Jpn. J. Dermatol.", 111(3), 532(Abs.)(2001))。このようにMMPs 活性の阻害は、種々の細胞外マトリックスを保護し、皮膚の老化を防ぐ上で極めて重要である。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の抗老化薬剤には、繊維芽細胞を活性化し、コラーゲンの産生量を増加させる機構をもったものは多く認められるが、細胞外マトリックス (ECM) に対する各々のMMPs 活性阻害に着目したものは限られている (特開 2001-139466公報、特開 2001-172157公報、特開 2001-192316公報、特開 2001-192317公報)。

【0013】したがって本発明は、皮膚の老化と密接に関係するMMPs 活性を阻害し得る製剤を提供すること、特に、MMPs 中の各々の酵素活性を確実に阻害し得るMMPs 活性阻害剤、抗老化化粧料を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため、広く種々の物質についてそれぞれのMMPs 活性阻害に基づく抗老化作用を検討した結果、特定の植物あるいはその抽出液中に優れたMMPs 活性阻害作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明は、皮膚の老化に大きな影響を与えるMMPs 活性阻害効果を有し、さらには、MMPs 中でも皮膚老化と特に密接な関係を有する各々のMMPs を確実に阻害し、しわやたるみなどの皮膚老化を有効に予防・防止し、改善し得る。

【0015】すなわち本発明は、ヤシ (*Cocos nucifera* L.)、タカサゴギク (*Blumea balsamifera* (L.) D C.)、ダイウイキョウ (*Illicium verum* Hook. f.)、ジュニペルス・ブラジリエンス (*Juniperus brasiliensis*)、サリックス・アルバ (*Salix alba*)、ガラナ (*Paullinia cupana*)、スミラックス・オフィシナリス

(*Smilax officinalis*)、スミラックス・アリストロキアエフォリア (*Smilax aristolochiaefolia*)、およびスミラックス・アスペラ (*Smilax aspera* L.) の中から選ばれた1種または2種以上の植物、あるいはその溶媒抽出物を含有する、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 活性阻害剤に関する。

【0016】また本発明は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) が、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群、およびコラゲナーゼ群に属する酵素の中から選ばれた1種または2種以上である、上記MMPs 活性阻害剤に関する。

【0017】また本発明は、エラスチン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤、基底膜分解抑制剤、プロテオグリカン分解抑制剤、コラーゲン分解抑制剤のいずれかである、上記MMPs 活性阻害剤に関する。

【0018】また本発明は、上記いずれかのMMPs 活性阻害剤を配合してなる抗老化化粧料に関する。

【0019】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳述する。

【0020】本発明に用いられるヤシ (*Cocos nucifera* L.) は、ヤシ科 (Palmae) ヤシ属 (*Cocos*) に属する植物種で、ココヤシともいう。熱帯地方の海岸の砂地やサンゴ礁などに生える常緑高木で、半成熟果の胚乳液はジュース等の飲用に、脂肪は食用にされる。

【0021】タカサゴギク (*Blumea balsamifera* (L.) DC.) は、キク科 (Compositae) ツルハグマ属 (*Blumea*) に属する植物種である。葉からは精油 (成分は1-ボルネオール) が採取される。また葉や若芽は、駆虫、関節炎、打ち身、下痢腹痛、リウマチなどに用いられる。

【0022】ダイウイキョウ (*Illicium verum* Hook. f.) は、シキミ科 (Illiciaceae) シキミ属 (*Illicium*) に属する植物種で、トウシキミ、ハッカクイキョウともいう。枝葉や果実を蒸留して揮発性のダイウイキョウ油 (主成分はアネトール) を採る。果実は健胃、興奮剤としても利用される。

【0023】ジュニペルス・ブラジリエンス (*Juniperus brasiliensis*) は、ヒノキ科 (Cupressaceae) ネズミサシ属 (あるいはジャクシン属) (*Juniperus*) に属する植物種である。

【0024】サリックス・アルバ (*Salix alba*) は、ヤナギ科 (Salicaceae) ヤナギ属 (*Salix*) に属する植物種で、ヨーロッパからアジア、北アフリカに広く分布する。樹皮は薬用にされ、収斂苦味薬とされる。

【0025】ガラナ (*Paullinia cupana*) は、ムクロジ科 (Sapindaceae) ガラナ属 (*Paullinia*) に属する植物種である。種子 (ガラナ) を砕いてタピオカデンブんとともに水で練り、棒状にしたものを薫製とし、これを削って粉末状にして熱湯を注いで飲用する。興奮性飲料となる。

【0026】スミラックス・オフィシナリス (*Smilax officinalis*)、スミラックス・アリストロキアエフォリア (*Smilax aristolochiaefolia*)、およびスミラックス・アスペラ (*Smilax aspera* L.) は、いずれもユリ科 (*Liliaceae*) サルトリイバラ属 (*Smilax*) に属する植物種である。

【0027】本発明に用いられる上記各植物は、種々の薬理活性が知られているが、いずれの植物においても、MMPs 活性阻害作用を有することは今まで知られておらず、今回、本発明者らが初めて見出したものである。

【0028】本発明に用いる各植物は、生のままでも乾燥したものでも使用することができるが、使用性、製剤化等の点から乾燥粉末あるいは溶媒抽出物として用いることが好ましい。

【0029】上記植物の使用部位としては、葉、枝、花、根、果実、果皮、種子、樹皮など、各植物体の任意の部位を用いることができるが、特に下記部位がそれぞれ好ましく用いられる。

【0030】ヤシ (*C. nucifera*) では根を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0031】タカサゴギク (*B. balsamifera*) では葉を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0032】ダイウイキョウ (*I. verum*) では果実を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0033】ジュニベルス・ブラジリエンス (*J. brasiliensis*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0034】サリックス・アルバ (*S. alba*) では樹皮を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0035】ガラナ (*P. cupana*) では種子を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0036】スミラックス・オフィシナリス (*S. officinalis*)、スミラックス・アリストロキアエフォリア (*S. aristolochiaefolia*)、およびスミラックス・アスペラ (*S. aspera* L.) ではいずれも、根を用いるのが特に好ましいが、他の部位を用いることもできる。

【0037】上記各植物の抽出物は常法により得ることができ、例えば、上記各植物を抽出溶媒とともに浸漬または加熱還流した後、濾過して濃縮して得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、水、メタノール、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン等のアルコール類、含水アルコール類、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等の有機溶媒等を、それぞれ単独あるいは組み合わせ用いることができる。上記溶媒で抽出して得た抽出液をそのまま、ある

いは濃縮したエキスを吸着法、例えばイオン交換樹脂を用いて不純物を除去したものや、ポーラスポリマー (例えばアンバーライト XAD-2) のカラムにて吸着させた後、メタノールまたはエタノールで溶出し、濃縮したものも使用することができる。また分配法、例えば水/酢酸エチルで抽出した抽出物等も用いられる。

【0038】上記各植物あるいはその抽出物は、安全性が高く、MMPs 中、ゼラチナーゼ群、ストロムライシン群、およびコラゲナーゼ群等に属するいずれの MMPs に対しても優れた拮抗作用、活性阻害作用を有する。

【0039】ゼラチナーゼ群に属する MMPs の活性阻害剤としては、エラスチン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤、および基底膜分解抑制剤としての適用が例示的に挙げられる。

【0040】ストロムライシン群に属する MMPs の活性阻害剤としては、プロテオグリカン分解抑制剤、ラミニン分解抑制剤としての適用が例示的に挙げられる。

【0041】コラゲナーゼ群に属する MMPs の活性阻害剤としては、コラーゲン分解抑制剤としての適用が例示的に挙げられる。

【0042】また、これらはしわの予防・防止と改善を目的とした抗しわ剤としても適用が可能である。

【0043】なお、本発明において「MMPs 活性阻害剤」は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) 活性に対し拮抗作用を有する製剤を広く意味する。

【0044】本発明のマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、抗老化用化粧料として用いることを好適とし、その場合、上記各植物あるいはその抽出物の配合量は、化粧料全量中、乾燥質量 (固形分質量) として 0.

0001 ~ 20 質量% が好ましく、特に 0. 0001 ~ 10 質量% である。0. 0001 質量% 未満では本発明効果が十分に発揮され難く、一方、20 質量% を超えて配合してもさほど大きな効果の向上は認められず、また製剤化が難しくなるので好ましくない。なお、本発明でいう「抗老化用化粧料」とは、老化、特にしわ、たるみ等の皮膚の老化を予防、防止、改善するための化粧料を広く意味する。

【0045】本発明の MMPs 活性阻害剤を、例えば抗老化用化粧料に用いる場合、上記必須成分以外に、本発明の効果を損わない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0046】さらに、エデト酸ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラバミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリ

ンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等のビタミンA誘導体類なども適宜配合することができる。

【0047】本発明は、その剤型が特に限定されるものではなく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等、任意の剤型が適用される。

【0048】またその使用形態も任意であり、例えば化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧料やファンデーションの他、メーキャップ化粧料、毛髪用化粧料、芳香化粧料、浴用剤等に用いることができるが、これら例示に限定されるものでないことはもちろん*

*である。

【0049】

【実施例】次に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例によってなんら限定されるものではない。

【0050】実施例に先立ち、本発明に用いられる各植物抽出物のMMP-9、MMP-3およびMMP-1活性阻害効果について、試験方法と評価方法について説明する。

【0051】〔試験方法および評価方法〕

1. 試料の調製

【0052】(1) 植物抽出物

表1に示すように、各植物をそれぞれ室温で1週間メタノールに浸漬し、抽出液を得た。この抽出液を濃縮して各植物抽出物(メタノール抽出物)を得た。

【0053】

【表1】

植 物 名	部 位	植物使用量 (g)	溶媒 (メタノール) 量 (mL)	植物抽出物収量 (g)
ヤシ (<i>Cocos nucifera</i>)	根	200	800	13.91
タカサゴギク (<i>Blumea balsamifera</i>)	葉	200	950	4.31
ダイウイキョウ (<i>Illicium verum</i>)	果実	200	500	12.93
ジュニベルス・ブラジリエンス (<i>Juniperus brasiliensis</i>)	樹皮	10	80	1.20
サリックス・アルバ (<i>Salix alba</i>)	樹皮	10	80	1.21
ガラナ (<i>Paulinia cupana</i>)	種子	10	80	1.39
スマラックス・オフィシナリス (<i>Smilax officinalis</i>)	根	10	62	0.80
スマラックス・アリストロキアエフォリア (<i>Smilax aristolochiaefolia</i>)	根	10	80	1.23
スマラックス・アスペラ (<i>Smilax aspera</i>)	根	10	50	0.70

【0054】(2) 試料溶液

上記植物抽出物をジメチルスルホキシド(DMSO)に濃度2質量%となるよう溶解して、植物抽出物含有溶液とした。

【0055】この植物抽出物含有溶液をそれぞれ、測定用緩衝液(0.4M NaCl、10mM CaCl₂を含むpH7.4の0.1Mトリス)で希釈して、表2~4に示すように濃度を調整し、これを試料溶液として用い、以下の実験を行った。

【0056】2. MMPs活性阻害効果試験

(1) MMP-9活性阻害率

ゼラチナーゼ群に属する酵素としてMMP-9を用いて、その活性阻害率を測定した。測定は以下のように行った。

【0057】すなわち、0.2質量%ゼラチンを含むSDS-ポリアクリルアミドゲル(10%T)を作製し、

全レーンにヒト細胞由来のMMP-9溶液を一定量アプライし、電気泳動を行った。泳動後のゲルを2.5質量%「TritonX-100」で洗浄し、さらにインキュベーション用緩衝液(0.01mM ZnSO₄、5mM CaCl₂を含むpH8.0の50mMトリス)で十分にSDSを除いた。ゲルを短冊状に切断し、各切断ゲルを、試料を所定濃度添加したインキュベーション用緩衝液に浸して、37℃で一晩インキュベートした。

【0058】インキュベーション後、ゲルをクマシーブリリアントブルー染色し、脱色後に現れるバンドの太さをイメージアナライザー(バイオラド社製「Fluor-S Multi Imager」)で定量化した。

【0059】そして、植物抽出物を含まない反応系(コントロール、DMSO)でのバンドの値に対する、植物抽出物を含んだ系(上記試料溶液)でのバンドの減少値を求め、MMP-9活性阻害率(%)を算出した。結果

を表2に示す、また参考例として、MMPs活性阻害作用がよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸(EDTA)についても、上記と同様の試験を行った。結果を併せて表2に示す。

【0060】(2)MMP-1、3活性阻害率
測定にはヤガイ製のストロメリシン-1、I型コラゲナーゼの測定キットを用いた。MMPとしてヒト細胞由来の各酵素を用いた。すなわち、ストロメリシン群に属する酵素としてMMP-3を、コラゲナーゼ群に属する酵素としてMMP-1を、それぞれ用いた(いずれもヤガイ製)。

【0061】上記試料溶液50 μ lと一定量の酵素(0.4単位/ml)を含んだ酵素溶液100 μ l、そして蛍光標識基質溶液(1mg/ml)50 μ lを合わせ、一定時間(2~4時間)、42℃でインキュベート*

*した後、エタノール溶液を添加して酵素反応停止後、遠心分離により未反応の基質を沈殿させ、上清に残った分解した基質の蛍光強度を測定し、基質の分解率を求めた。

【0062】そして、植物抽出物を含まない反応系(コントロール、DMSO)での基質分解率に対する、植物抽出物を含んだ系(上記試料溶液)での分解率の割合より、植物抽出物の各酵素活性阻害率を求めた。結果を表3、4に示す。

【0063】また参考例として、MMPs活性阻害作用がよく知られている物質であるエチレンジアミン四酢酸(EDTA)についても、上記と同様の試験を行った。結果を併せて表3、4に示す。

【0064】

【表2】

試料	試料溶液濃度 (質量%)	酵素	MMPs活性阻 害率(%)
ヤシ (<i>Cocos nucifera</i>)	0.0005	MMP-9	64
ヤシ (<i>Cocos nucifera</i>)	0.005	MMP-9	65
タカサゴギク (<i>Blumea balsanifera</i>)	0.0005	MMP-9	28
タカサゴギク (<i>Blumea balsanifera</i>)	0.005	MMP-9	65
ダイウイキョウ (<i>Illicium verum</i>)	0.0005	MMP-9	31
ダイウイキョウ (<i>Illicium verum</i>)	0.005	MMP-9	75
ジュニベルス・ブラジリエンス (<i>Juniperus brasiliensis</i>)	0.0005	MMP-9	50
サリックス・アルバ (<i>Salix alba</i>)	0.0005	MMP-9	49
ガラナ (<i>Paulinia cupana</i>)	0.0005	MMP-9	50
スマラックス・オフィシナリス (<i>Smilax officinalis</i>)	0.0005	MMP-9	48
スマラックス・アリストロキアエフォ リア (<i>Smilax aristolochiaefolia</i>)	0.0005	MMP-9	30
スマラックス・アスペラ (<i>Smilax aspera</i>)	0.0005	MMP-9	31
EDTA	0.005	MMP-9	0
EDTA	0.05	MMP-9	85

【0065】

【表3】

試 料	試料溶液濃度 (質量%)	酵素	MMPs 活性阻 害率 (%)
ヤシ (<i>Cocos nucifera</i>)	0.001	MMP-3	49
タカサゴギク (<i>Blumea balsamifera</i>)	0.001	MMP-3	35
ダイウイキョウ (<i>Illicium verum</i>)	0.001	MMP-3	21
ジュニベルス・ブラジリエンス (<i>Juniperus brasiliensis</i>)	0.0005	MMP-3	49
サリックス・アルバ (<i>Salix alba</i>)	0.0005	MMP-3	35
ガラナ (<i>Paulinia cupana</i>)	0.0005	MMP-3	21
スミラックス・オフィシナリス (<i>Smilax officinalis</i>)	0.0005	MMP-3	28
スミラックス・アリストロキアエフォ リア (<i>Smilax aristolochiaefolia</i>)	0.0005	MMP-3	39
スミラックス・アスペラ (<i>Smilax aspera</i>)	0.0005	MMP-3	40
EDTA	0.005	MMP-3	0
EDTA	0.05	MMP-3	80

【0066】

* * 【表4】

試 料	試料溶液濃度 (質量%)	酵素	MMPs 活性阻 害率 (%)
ヤシ (<i>Cocos nucifera</i>)	0.001	MMP-1	51
タカサゴギク (<i>Blumea balsamifera</i>)	0.001	MMP-1	40
ダイウイキョウ (<i>Illicium verum</i>)	0.001	MMP-1	20
ジュニベルス・ブラジリエンス (<i>Juniperus brasiliensis</i>)	0.001	MMP-1	51
サリックス・アルバ (<i>Salix alba</i>)	0.001	MMP-1	40
ガラナ (<i>Paulinia cupana</i>)	0.001	MMP-1	20
スミラックス・オフィシナリス (<i>Smilax officinalis</i>)	0.001	MMP-1	49
スミラックス・アリストロキアエフォ リア (<i>Smilax aristolochiaefolia</i>)	0.001	MMP-1	50
スミラックス・アスペラ (<i>Smilax aspera</i>)	0.001	MMP-1	48
EDTA	0.005	MMP-1	0
EDTA	0.05	MMP-1	91

【0067】表2～4から明らかなように、本発明に用いられる各植物抽出物のMMP-9、MMP-3、MMP-1活性阻害効果は、EDTAのMMP-9、MMP-3、MMP-1活性阻害効果に比べ極めて優れたものであった。したがって、これらの植物あるいはその抽出※

(実施例1) クリーム

(配 合 成 分)

- (1) ステアリン酸
- (2) ステアリルアルコール
- (3) イソプロピルミリスレート
- (4) グリセリンモノステアリン酸エステル
- (5) プロピレングリコール
- (6) ヤシ抽出物

※物を用いて、しわ、たるみなどの皮膚の老化を効果的に予防・防止・改善することができる。

【0068】以下に、さらに本発明の処方例を実施例として挙げる。

【0069】

(質量%)

- 5.0
- 4.0
- 18.0
- 3.0
- 10.0
- 0.01

(50% 1, 3-ブチレングリコール抽出液。濃度1.01%)

(7) 苛性カリ	0. 2
(8) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 0 1
(9) 防腐剤	適 量
(10) 香料	適 量
(11) イオン交換水	残 余

(製法) (11) に (5) ~ (7) を加え溶解し、加熱 * からしばらくその温度に保ち、反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかき混ぜながらして70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (4)、後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかき混ぜながら(8) ~ (10) を混合し加熱融解して70℃に保つ30℃まで冷却する。

(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わって*10 【0070】

(実施例2) クリーム

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2. 0
(2) ステアリルアルコール	7. 0
(3) 水添ラノリン	2. 0
(4) スクワラン	5. 0
(5) 2-オクチルドデシルアルコール	6. 0
(6) ポリオキシエチレン (25モル)	
セチルアルコールエーテル	3. 0
(7) グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
(8) プロピレングリコール	5. 0
(9) タカサゴギク抽出物 (エタノール抽出液。濃度1.50%)	0. 0 5
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 0 3
(11) エチルパラベン	0. 3
(12) 香料	適 量
(13) イオン交換水	残 余

(製法) (13) に (8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (7)、(9) ~ (12) ※ 油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に※ 【0071】

(実施例3) クリーム

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) 固形パラフィン	5. 0
(2) ミツロウ	10. 0
(3) ワセリン	15. 0
(4) 流動パラフィン	41. 0
(5) グリセリンモノステアリン酸エステル	2. 0
(6) ポリオキシエチレン (20モル)	
ソルビタンモノラウリル酸エステル	2. 0
(7) 石鹼粉末	0. 1
(8) 硼砂	0. 2
(9) ダイウイキョウ抽出物 (アセトン抽出。固形分)	0. 0 5
(10) ヤシ抽出物 (エタノール抽出。固形分)	0. 0 5
(11) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 0 3
(12) エチルパラベン	0. 3
(13) 香料	適 量
(14) イオン交換水	残 余

(製法) (14) に (7)、(8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (6)、(9) ~ (14) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。

応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0072】

水相に油相をかき混ぜながら徐々に加え反応を行う。反 50

(実施例4) 乳液

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2.5
(2) セチルアルコール	1.5
(3) ワセリン	5.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) ポリオキシエチレン (10モル) モノオレイン酸エステル	2.0
(6) ポリエチレングリコール1500	3.0
(7) トリエタノールアミン	1.0
(8) カルボキシビニルポリマー (「カーボポール941」、B.F.Goodrich社)	0.05
(9) タカサゴギク抽出物(酢酸エチル抽出。固形分)	0.01
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

(製法) 少量の(13)に(8)を溶解する(A相)。*相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、A相を加え一方、残りの(13)に(6)、(7)を加え、加熱溶ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら解して70℃に保つ(水相)。(1)～(5)、(9) 20 ら30℃まで冷却する。

～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油 * 【0073】

(実施例5) 乳液

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) マイクロクリスタリンワックス	1.0
(2) ミツロウ	2.0
(3) ラノリン	20.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) スクワラン	5.0
(6) ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
(7) ポリオキシエチレン (20モル) ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0
(8) プロピレングリコール	7.0
(9) ダイウイキョウ抽出物(アセトン抽出。固形分)	10.0
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(11) エチルパラベン	0.3
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

(製法) (13)に(8)を加え、加熱して70℃に保 ※で均一に乳化する。乳化後、よくかき混ぜながら30℃つ(水相)。一方、(1)～(7)、(9)～(12) まで冷却する。

を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相を 40 【0074】

かき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサー※

(実施例6) ゼリー

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) 95%エチルアルコール	10.0
(2) ジプロピレングリコール	15.0
(3) ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテル	2.0
(4) カルボキシビニルポリマー (「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)	1.0
(5) 苛性ソーダ	0.15

17

18

(6) L-アルギニン	0. 1
(7) ヤシ抽出物 (50%エタノール抽出液。濃度1.05%)	7. 0
(8) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン スルホン酸ナトリウム	0. 0 5
(9) エチレンジアミンテトラアセテート・3Na・2水	0. 0 5
(10) メチルパラベン	0. 2
(11) 香料	適 量
(12) イオン交換水	残 余

(製法) (12)に(4)を均一に溶解する(水相)。 * えた後、(5)、(6)で中和させ増粘する。
一方、(1)に(7)、(3)を溶解し、これを水相に 10 【0075】
添加する。次いでここに(2)、(8)～(11)を加*

(実施例7) 美容液
(配 合 成 分)

(質量%)

(A相)	
エチルアルコール (95%)	10. 0
ポリオキシエチレン (20モル) オクチルドデカノール	1. 0
パントテニールエチルエーテル	0. 1
タカサゴギク抽出物 (メタノール抽出。固形分)	1. 5
メチルパラベン	0. 1 5
(B相)	
水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
グリセリン	5. 0
ジブロピレングリコール	10. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 0 3
カルボキシビニルポリマー	0. 2
(「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)	
精製水	残 余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA ※ 充填する。
相を加えて可溶化する。次いでB相を加えた後、容器に※30 【0076】

(実施例8) パック
(配 合 成 分)

(質量%)

(A相)	
ジブロピレングリコール	5. 0
ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	5. 0
(B相)	
ダイウイキョウ抽出物 (メタノール抽出。固形分)	0. 0 1
オリーブ油	5. 0
酢酸トコフェロール	0. 2
エチルパラベン	0. 2
香料	0. 2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0. 0 3
ポリビニルアルコール (ケン化度90、重合度2,000)	13. 0
エタノール	7. 0
精製水	残 余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A ★ した後、容器に充填する。
相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加え★ 【0077】

(実施例9) 固形ファンデーション
(配 合 成 分)

(質量%)

(1) タルク	43.1
(2) カオリン	15.0
(3) セリサイト	10.0
(4) 亜鉛華	7.0
(5) 二酸化チタン	3.8
(6) 黄色酸化鉄	2.9
(7) 黒色酸化鉄	0.2
(8) スクワラン	8.0
(9) イソステアリン酸	4.0
(10) モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
(11) オクタン酸イソセチル	2.0
(12) ヤシ抽出物(エタノール抽出液。濃度0.83%)	1.0
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

(製法) (1)～(7)の粉末成分をブレンダーで十分 * に充填、成型する。

混合し、これに(8)～(11)の油性成分、(1) 【0078】

2)、(13)、(14)を加えよく混練した後、容器*

(実施例10) 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(配合成分) (質量%)

(粉体部)	
二酸化チタン	10.3
セリサイト	5.4
カオリン	3.0
黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黒色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	51.0
1, 3-ブチレングリコール	4.5
タカサゴギク抽出物(エタノール抽出液。濃度1.01%)	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部 ※ 料を添加し、室温まで冷却する。

を添加してホモミキサー処理する。さらに加熱混合した 【0079】

油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香※40

(実施例11) クリーム

(配合成分) (質量%)

(1) ステアリン酸	5.0
(2) ステアリアルアルコール	4.0
(3) イソプロピルミリステート	18.0
(4) グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
(5) プロピレングリコール	10.0
(6) Juniperus brasiliensis抽出物	0.01
(50% 1, 3-ブチレングリコール抽出液。濃度1.50%)	
(7) 苛性カリ	0.2

21

22

(8) 亜硫酸水素ナトリウム

0.01

(9) 防腐剤

適量

(10) 香料

適量

(11) イオン交換水

残余

(製法) (11) に (5) ~ (7) を加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (4)、(8) ~ (10) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わって*

* からしばらくその温度に保ち、反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0080】

(実施例12) クリーム

(配合成分)

(質量%)

(1) ステアリン酸

2.0

(2) ステアリルアルコール

7.0

(3) 水添ラノリン

2.0

(4) スクワラン

5.0

(5) 2-オクチルドデシルアルコール

6.0

(6) ポリオキシエチレン (25モル)

セチルアルコールエーテル

3.0

(7) グリセリンモノステアリン酸エステル

2.0

(8) プロピレングリコール

5.0

(9) Salix alba抽出物 (エタノール抽出液。濃度1.01%)

0.05

(10) 亜硫酸水素ナトリウム

0.03

(11) エチルパラベン

0.3

(12) 香料

適量

(13) イオン交換水

残余

(製法) (13) に (8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (7)、(9) ~ (12) を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に※

※ 油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0081】

(実施例13) クリーム

(配合成分)

(質量%)

(1) 固形パラフィン

5.0

(2) ミツロウ

10.0

(3) ワセリン

15.0

(4) 流動パラフィン

41.0

(5) グリセリンモノステアリン酸エステル

2.0

(6) ポリオキシエチレン (20モル)

ソルビタンモノラウリル酸エステル

2.0

(7) 石鹸粉末

0.1

(8) 硼砂

0.2

(9) ガラナ抽出物 (水抽出液。濃度1.60%)

0.05

(10) Smilax officinalis抽出物

0.05

(エタノール抽出液。濃度2.0%)

(11) 亜硫酸水素ナトリウム

0.03

(12) エチルパラベン

0.3

(13) 香料

適量

(14) イオン交換水

残余

(製法) (14) に (7)、(8) を加え、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1) ~ (6)、(9) ~ (14) を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。

★ 応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

【0082】

水相に油相をかき混ぜながら徐々に加え反応を行う。反★

(実施例14) 乳液

23

24

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) ステアリン酸	2. 5
(2) セチルアルコール	1. 5
(3) ワセリン	5. 0
(4) 流動パラフィン	10. 0
(5) ポリオキシエチレン (10モル) モノオレイン酸エステル	2. 0
(6) ポリエチレングリコール1500	3. 0
(7) トリエタノールアミン	1. 0
(8) カルボキシビニルポリマー (「カーボポール941」、B.F.Goodrich社)	0. 05
(9) Smilax aristolochiaefolia抽出物 (酢酸エチルエステル抽出。固形分)	0. 01
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(11) エチルパラベン	0. 3
(12) 香料	適 量
(13) イオン交換水	残 余

(製法) 少量の(13)に(8)を溶解する(A相)。 * 相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、A相を加え一方、残りの(13)に(6)、(7)を加え、加熱溶 ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら解して70℃に保つ(水相)。(1)～(5)、(9) 20 ら30℃まで冷却する。

～(12)を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油 * 【0083】

(実施例15) 乳液

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) マイクロクリスタリンワックス	1. 0
(2) ミツロウ	2. 0
(3) ラノリン	20. 0
(4) 流動パラフィン	10. 0
(5) スクワラン	5. 0
(6) ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4. 0
(7) ポリオキシエチレン (20モル) ソルビタンモノオレイン酸エステル	1. 0
(8) プロピレングリコール	7. 0
(9) Smilax aspera抽出物 (アセトン抽出。固形分)	10. 0
(10) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(11) エチルパラベン	0. 3
(12) 香料	適 量
(13) イオン交換水	残 余

(製法) (13)に(8)を加え、加熱して70℃に保 ※ で均一に乳化する。乳化後、よくかき混ぜながら30℃つ(水相)。一方、(1)～(7)、(9)～(12) まで冷却する。

を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相を 40 【0084】

かき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサー※

(実施例16) ゼリー

(配 合 成 分)

(質量%)

(1) 95%エチルアルコール	10. 0
(2) ジプロピレングリコール	15. 0
(3) ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテル	2. 0
(4) カルボキシビニルポリマー (「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)	1. 0
(5) 苛性ソーダ	0. 15

25

26

(6) L-アルギニン	0.1
(7) ガラナ抽出物 (50%エタノール抽出液。濃度1.50%)	7.0
(8) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン スルホン酸ナトリウム	0.05
(9) エチレンジアミンテトラアセテート・3Na・2水	0.05
(10) メチルパラベン	0.2
(11) 香料	適量
(12) イオン交換水	残余

(製法) (12)に(4)を均一に溶解する(水相)。* えた後、(5)、(6)で中和させ増粘する。
一方、(1)に(7)、(3)を溶解し、これを水相に 10 【0085】
添加する。次いでここに(2)、(8)～(11)を加*

(実施例17) 美容液

(配合成分)

(質量%)

(A相)	
エチルアルコール (95%)	10.0
ポリオキシエチレン (20モル) オクチルドデカノール	1.0
パントテニールエチルエーテル	0.1
Salix alba抽出物 (メタノール抽出。固形分)	1.5
メチルパラベン	0.15
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジブロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー (「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)	0.2
精製水	残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA ※ 充填する。
相を加えて可溶化する。次いでB相を加えた後、容器に※30 【0086】

(実施例18) バック

(配合成分)

(質量%)

(A相)	
ジブロピレングリコール	5.0
ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	5.0
(B相)	
ガラナ抽出物 (メタノール抽出。固形分)	0.01
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2
(C相)	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール (ケン化度90、重合度2,000)	13.0
エタノール	7.0
精製水	残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A ★た後、容器に充填する。
相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加え★ 【0087】

(実施例19) 固形ファンデーション

(配合成分)

(質量%)

(1) タルク	43.1
(2) カオリン	15.0
(3) セリサイト	10.0
(4) 亜鉛華	7.0
(5) 二酸化チタン	3.8
(6) 黄色酸化鉄	2.9
(7) 黑色酸化鉄	0.2
(8) スクワラン	8.0
(9) イソステアリン酸	4.0
(10) モノオレイン酸P O E ソルビタン	3.0
(11) オクタン酸イソセチル	2.0
(12) Smilax officinalis抽出物 (エタノール抽出液。濃度1.50%)	1.0
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

(製法) (1)～(7)の粉末成分をブレンダーで十分 * に充填、成型する。

混合し、これに(8)～(11)の油性成分、(1) 【0088】

2)、(13)、(14)を加えよく混練した後、容器*

(実施例20) 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(配合成分)

(質量%)

(粉体部)	
二酸化チタン	10.3
セリサイト	5.4
カオリン	3.0
黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黑色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	51.0
1, 3-ブチレングリコール	4.5
Smilax aspera抽出物(エタノール抽出液。濃度4.5%)	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) 水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。さらに加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加し、室温まで冷却する。

【0089】上記実施例1～20の化粧料はいずれもMMPs活性阻害作用に優れ、皮膚の老化を効果的に予防・防止・改善することができる。

【0090】

【発明の効果】以上に説明したように、本発明のMMPs活性阻害剤は、優れたMMPs活性阻害効果を有し、皮膚の老化に深く関係する皮膚細胞外マトリックス成分(例えば、エラスチン、ラミニン、プロテオグリカン、基底膜成分、コラーゲン等)の分解を防止して、繊維を保持し、皮膚の老化を予防・防止・改善し、弾力のある、しわやたるみのない、若々しい肌の状態を維持することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	V
A 6 1 P 3/00		A 6 1 P 3/00	
17/00		17/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
(72)発明者 海塩 健一		F ターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122	
神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株		AB032 AB212 AB232 AB242	
式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)		AB272 AB352 AB432 AB442	
内		AC012 AC022 AC072 AC102	
(72)発明者 小林 孝次		AC122 AC182 AC242 AC262	
神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株		AC302 AC352 AC402 AC422	
式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)		AC432 AC442 AC482 AC532	
内		AC542 AC582 AC642 AC792	
(72)発明者 日根野 照彦		AD042 AD092 AD112 AD162	
神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株		AD172 AD512 AD662 BB51	
式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)		CC04 CC05 CC07 CC12 DD21	
内		DD22 DD23 DD27 DD31 DD41	
		EE12	
		4C088 AB03 AB12 AB26 AB83 AB85	
		AC04 AC05 AC06 AC11 BA07	
		BA08 MA63 NA14 ZA89 ZC20	
		ZC52	